

THESIS

MUNICH

1963

**Über die Wirkung eines
Beta-Haloalkylamins (WV 781 Diwag)
auf die arterielle Kreislaufdynamik
des Hypertonikers**

Norbert Untschi

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
SANTA BARBARA, CALIF.

Über die Wirkung eines
Zwei-Wellenlängen (WV 181 Dimer)
auf die molekulare Kristalldynamik
des Hypermethins

Springer-Verlag

Die Abhängigkeit der Kristallstruktur von der molekularen Struktur
des Hypermethins ist ein Problem der Kristalldynamik
des Hypermethins. Die Kristallstruktur des Hypermethins
ist ein Problem der Kristalldynamik des Hypermethins.

Verlag von
Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg, New York

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM INSTITUT FÜR DIE PROPHYLAXE DER
KREISLAUFKRANKHEITEN BEI DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Vorstand: Professor Dr. A. Schimert

**Über die Wirkung eines
Beta-Haloalkylamins (WV 781 Diwag)
auf die arterielle Kreislaufdynamik
des Hypertonikers**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Norbert Untschi

Kumik im Kaukasus

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Dr. W. SCHIMMLER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. SCHIMERT
Dekan:	Prof. Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1963

GLIEDERUNG

- A: EINLEITUNG
- B: PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG DER BISHER
GEBRÄUCHLICHEN BETA-HALOALKYLAMINE
- C: PROBLEMSTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT
- D: METHODE UND VERSUCHSANORDNUNG
- E: EIGENE ERGEBNISSE
- F: BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE
- G: ZUSAMMENFASSUNG
- H: DIAGRAPHISCHE AUFZEICHNUNG DER EINZEL-
VERSUCHE

A) EINLEITUNG

Die Beta-Haloalkylamine gehören zu den sympathicolytischen Stoffen, das sind Substanzen mit vorwiegend adrenergisch blockierender Wirkung. Die Sympathicolytica gliedern sich im wesentlichen in 4 verschiedene Gruppen auf:

1. Einzelne Mutterkornalkaloide, insbesondere Dihydroergotamin. Die Abschwächung, Aufhebung oder Umkehr der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins bei gleichzeitiger Einwirkung von Mutterkornalkaloiden wurde erstmals 1905 von SOLLMANN und BROWN (19) sowie 1906 von DALE (4) beschrieben.
2. Die Imidazole. Zu ihnen gehören Priscotol und Requitin.
3. Die Benzodioxanderivate. Die adrenergisch blockierende Wirkung des Benzodioxans (933 F) wurde von FOURNEAU und BOVET (5) entdeckt.
4. Die Beta-Haloalkylamine, deren wichtigste Prototypen das Dibenamin (N-N-dibenzylbetachloräthylamin) und Dibenzylin (N-phenoxisohydrochloridpropyl-N-benzyl-Beta-chloräthylamin) wurden.

Die adrenergisch blockierende Wirkung der Beta-Haloalkylamine -hier speziell des Dibenamin- wurde 1945 von NICKERSON und GOODMAN (15) beschrieben. Sie berichteten, dass bei Tieren die blutdrucksteigernde Wirkung selbst hoher Adrenalindosen nach vorheriger Injektion von Debenamin aufgehoben bzw. sogar umgekehrt werden konnte. Die Wirkung dieser Substanz hielt 48 Stunden und länger an.

Dibenamin kann jedoch im klinischen Gebrauch nur intravenös (HECHT und ANDERSON (10), HAIMOVICI und MEDINETS (8) u. a.) angewandt werden, da es peroral vor Eintritt einer sympathicolytischen Wirkung Übelkeit und Erbrechen erzeugt, also praktisch keine ausreichende therapeutische Breite besitzt. Das Dibenzylin ist auch peroral wirksam (HAIMOVICI, MOSER und KRAKAUER (9)) und im Tierversuch weniger toxisch (MC LEAN, FENDRICK, MACKO und FELLOWS (12)).

Über den Ort und den Mechanismus der Wirkung der Beta-Haloalkylamine, insbesondere des Dibenamin und des Dibenzylin vertreten

(GOODMAN und GILMAN (6)) folgende Ansicht: Db. und Dbz. ändern weder die chemische Struktur des Adrenalins noch hemmen sie die Freisetzung der sympathischen Überträgersubstanz. Sie beeinflussen auch kaum die Reaktion sympathischer Nerven gegenüber einer elektrischen oder reflektorischen Reizung. Warum adrenergisch blockierende Substanzen zirkulierende Sympathicomimetica stärker hemmen als die Auswirkung der Impulse sympathischer Nerven, bedarf noch näherer Deutung.

Als Theorie wurde entwickelt, dass die Sympathicolytica die Diffusion zirkulierenden Adrenalins zur Effektorzelle verhindern, während das bei Nervenreizung freiwerdende Sympathin gleich innerhalb der Effektorzelle frei wird und dadurch wesentlich schwerer zu blockieren ist. Die Blockade durch Beta-Haloalkylamine besitzt 2 Stadien, ein labiles, während dem die Blockierung durch sympathicomimetische Amina noch durchbrochen werden kann und ein stabiles Stadium, in dem die Blockade nicht mehr durchbrochen werden kann.

Die Beta-Haloalkylamine sind chemisch mit Stickstoff-Lost verwandt. Sie besitzen aber keine cytostatische Wirkung auf das Knochenmark.

B) PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG DER BISHER GEBRÄUCHLICHEN BETA-HALOALKYLAMINE

Kleine Dosen Db. und Dbz., langsam intravenös gegeben, rufen nur einen geringen Blutdruckabfall hervor, grössere Dosen, langsam i. v. gegeben, bewirken einen stärkeren Druckabfall.

Die Dosierung beträgt bei Dibenamin (Db) im Mittel 5 mg/kg Körpergewicht, welche in 1 Stunde mittels einer Infusion verabreicht werden, bei Dibenzylin (Dbz) im Mittel 1-2 mg/kg. Einer grösseren Zahl von Patienten wurde Dbz. auch mittels einer Spritze in 10 Min. injiziert, wobei die Lösung auf das 20-fache verdünnt werden muss, um Venenthrombosen zu vermeiden. Schnelle intravenöse Injektion bewirkt einen rapiden Blutdruckabfall, der wahrscheinlich mit der adrenergischen Blockade in keiner Beziehung steht. Das Ausmass der Blutdrucksenkung hängt jedoch nicht nur von der Höhe der Dosis pro kg und Zeiteinheit ab, sondern auch von der Ausgangshöhe des Blutdrucks und der Art des Hypertonus.

So ist z. B. beim Normotoniker der Effekt des Dibenamin gering. Bei 34 Normotonikern betrug der mittlere systolische Blutdruckabfall 5 %, der diastolische 9 % (HAIMOVICI (7)).

Bei unkomplizierter essentieller Hypertonie (24 Patienten) lagen die Werte jedoch bei 27 % und 25 %, bei maligner Hypertonie (21 Patienten) bei 19 und 16 %. Die geringste Wirkung wurde bei arteriosklerotischer Hypertension (8 Patienten) gesehen: nämlich eine mittlere Blutdruckabnahme von 10 % systolisch und 7 % diastolisch. Beim Dibenzylin lagen die Werte in gleicher Reihenfolge bei 14 % und 13 %, 21 und 19 %, 18 und 16 sowie 13 und 21 %.

Eine orthostatische Kollapsneigung machte sich dabei besonders beim essentiellen Hypertonus bemerkbar.

BERNSMEIER (1) fand bei Analysierung der Ursache des Blutdruckabfalls unter Dibenamin in fast allen Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte Abnahme des peripheren arteriellen Gesamtwiderstandes. Vielfach war ausserdem ein Anstieg des Minutenvolumens des Herzens zu verzeichnen.

Dibenamin und Dibenzylin unterscheiden sich in ihrer pharmakodynamischen Wirkung nicht prinzipiell: Sie bewirken beide eine Adrenalinumkehr, die cardial-toxische Effekte des Adrenalins auf die Reizleitung verhindern, so das Kammerflimmern und Herzarrhythmien; sie beeinflussen aber nicht den positiv ino- und chronotropen Effekt des Adrenalins. Ebenso vermögen sie nicht die nach Coronarverschluss auftretenden Arrhythmien zu verhindern (NICKERSON und GOODMAN (16), NICKERSON und MUMAGUCHI (17, 18), YOUMAN und RANKIN (22), GOODMAN und GILMAN (6), MC LEAN, FENDRICK, MACKO und FELLOWS (12)). Die vasopressorische Wirkung direkt an der Gefäßmuskulzelle angreifender Stoffe (Hypophysin und Hypertensin) wird durch Dibenamin nicht beeinflusst (DE VLEESCH-HOUWER (20), YOUMAN und RANKIN (22), NICKERSON und MUMAGUCHI (17), MADDOCK, RANKIN und YOUMAN (13)).

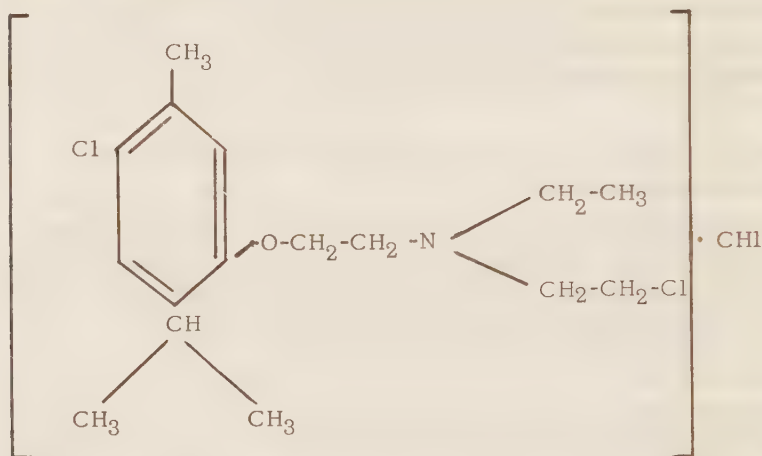
Db. und Dbz. können direkt das ZNS stimulieren und dadurch Nausea, Erbrechen, Hyperventilation und Erregung hervorrufen.

Die Sympathicolytica aus der Beta-Haloalkylaminreihe haben sich wegen dieser Nebenwirkungen und wegen der häufig beobachteten orthostatischen Kollapsneigung in der Therapie des Hochdrucks kaum durchsetzen können.

C) FRAGESTELLUNG

Im folgenden soll nun die akute Wirkung einer neuen chemischen Substanz aus der Reihe der Beta-Haloalkylamine auf die arterielle Kreislaufdynamik beim Hypertonus beschrieben werden. Insbesondere war zu klä-

ren, wie sich der periphere Widerstand und das Minutenvolumen unter der pharmakologisch ausgelösten Blutdrucksenkung verhalten. Die Strukturformel der Substanz lautet:



Sie wurde von der Firma Diwag entwickelt und uns unter der Bezeichnung WV 781 zur Verfügung gestellt.

D) METHODE UND VERSUCHSANORDNUNG

Aus einer grösseren Reihe von Patienten mit Hypertonus wurden 14 Versuchspersonen ausgewählt, bei denen eine Vortestung ein Ansprechen des Blutdrucks auf das WV 781 ergab. Bei diesen Patienten wurden dann die Änderungen der arteriellen Kreislaufdynamik mit Hilfe der sphymographischen Methode nach Broemser-Ranke registriert. Diese Methode beruht im Prinzip auf der synchronen Registrierung des Carotis- und Femoralispulses. Über die Grundlagen dieser Methode und über kritische Stellungnahmen dazu liegt ein umfangreiches Schrifttum vor. Es sei hier vor allem auf die Arbeiten von BROEMSER-RANKE (3), WEZLER-BÖGER (21), und WETTERER (11) verwiesen.

Beim Hypertoniker sind aufgrund verschiedener methodischer Mängel Absolutwerte für das Schlag- und Minutenvolumen nicht zu erwarten. Einer dieser Mängel liegt darin, dass der aufgrund der Suter'schen Tabelle an Normotonikern für die verschiedenen Altersklassen ermittelte Aortenquerschnitt für Hypertoniker zu klein ausfällt. Dies dürfte z. T. jedoch durch die beim Hypertonus fast stets erhöhte Blutdruckamplitude annähernd kompensiert werden.

Wie schon von anderen Autoren mehrfach erwähnt wurde, ist die Methode

jedoch geeignet, bei pharmakologischen Testversuchen die Richtung der Abweichung des Schlag- und Minutenvolumens sowie des peripheren arteriellen Gesamtwiderstandes in für klinische Zwecke ausreichender Genauigkeit wiederzugeben, wenn der Blutdruckabfall nicht brüsk erfolgt. Dafür spricht auch die Ähnlichkeit pharmakodynamischer Ergebnisse, die mit anderen Messmethoden erzielt wurde, so mit dem Fick'schen Prinzip und den Farbstoffverdünnungskurven.

Die Pulskurven wurden mit 2 BOUCKE-BRECHT'schen (2) Tieftonmikrophonen auf einem photographischen Hellige 4-fach-Schreiber registriert.

Die Pulswellengeschwindigkeit (CA) wurde entweder mittels der Analyse des Fusspunktes des Carotis- oder Femoralispulses -wobei immer mehrere Pulse ausgemessen wurden und der mittlere Wert zur Berechnung genommen wurde- bestimmt oder aber, wenn die Fusspunkte des jeweiligen Kurvenanstieges unscharf waren (Papiergeschwindigkeit 100 mm/sek) durch Festlegung des 1. Fünftels der Anstiegshöhe der Pulskurve. Dabei war es wiederum wichtig, dass die ansteigenden Kurvenschenkel -des Carotis- wie des Femoralispulses- wenigstens im Bereich des 1. - 2. Fünftels ausreichend parallel verliefen, um Falschmessungen zu vermeiden. Beide Pulsabnehmer mussten ausserdem eine möglichst gleiche Empfindlichkeit aufweisen, um Messfehler bei absinkendem Blutdruck zu vermeiden.

Die Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit erfolgte dabei nach der Formel

$$CA = \frac{\Delta LA}{\Delta TA}$$

ΔLA ist die Messstrecke Incisura juguli $\rightarrow$ Aufsatzpunkt des Pulsabnehmers a.d. A. femoralis abzüglich der Strecke Incisura juguli $\rightarrow$ Aufsatzpunkt a.d. A. Carotis.

Das Schlagvolumen wurde nach der Formel

$$V_s = \frac{(P_s - P_d) \cdot 667 \cdot p}{E' \cdot D} \text{ (ml)}$$

berechnet.

$$\begin{aligned} P_s &= \text{systolischer Blutdruck} \\ P_d &= \text{Diastolischer Blutdruck} \\ 667 &= \text{konstanter Faktor} \\ p &= \text{Pulsdauer} \\ D &= \text{Diastolendauer} \\ E' &= \frac{1,06 \cdot CA}{Q \cdot S} \text{ (dyn/cm}^5\text{)} \end{aligned}$$

wobei E' den elastischen Widerstand des aortalen Windkessels, 1,06 den Visco-

sitätsfaktor des Blutes, CA die Pulswellengeschwindigkeit entlang der oben beschriebenen Messstrecke, Q den nach der Suter'schen Tabelle ermittelten Aortenquerschnitt und S die Systolendauer darstellen.

Das Minutenvolumen V_m wurde aus $V_s \cdot \text{Pulsfrequenz/min.}$ berechnet. Der periphere Widerstand W wurde aus dem arteriellen Mitteldruck P_m , dem Minutenvolumen und dem konstanten Faktor 80 ermittelt nach der Formel

$$W = \frac{P_m \cdot 80}{V_m} \text{ (dyn.sec/cm}^5\text{)}$$

Der Blutdruck wurde mit einem Quecksilber-Erkameter nach der Methode von Korotkoff gemessen.

Alle Versuche wurden am liegenden Patienten durchgeführt. Mit der Ruhewertbestimmung wurde dann begonnen, wenn auf mehrere aufeinanderfolgende Blutdruckmessungen der Blutdruck sich auf ein ausreichend konstantes Niveau eingestellt hatte, um zu vermeiden, dass durch ein ruhebedingtes Absinken des Blutdruckes pharmakologischer Effekt vorgetäuscht wird.

Bei fast allen Patienten waren ausserdem schon früher Pulskurvenschreibungen vorgenommen worden, so dass sie mit der Methode vertraut und daher nicht erregt waren.

Die Dosierung betrug 20 mg des Wirkstoffes, welcher auf 40 ml physiol. NaCl verdünnt in ca. 3 - 5 Minuten langsam i. v. gegeben wurden. Venenreizungen traten dabei nicht auf, auch sonst würden nennenswerte Nebenwirkungen nicht festgestellt. Die durchschnittliche Dosierung bei einem mittleren Gewicht von 60 kg betrug 3 mg/kg.

E) EIGENE ERGEBNISSE

Die Einzelergebnisse bei den ausgewählten 14 Hypertonikern sind jeweils diagraphisch aufgezeichnet. Das Wirkungsmaximum für den Blutdruckabfall liegt im allgemeinen zwischen der 25. und 45. Minute nach Ende der i. v. -Injektion.

Nachher kommt es beim liegenden Patienten allmählich wieder zu einem langsamen Anstieg des Blutdruckes. Orthostatische Störungen nach Beendigung des Versuches, wobei der Patient meist noch ca. 1/2 Stunde liegen musste, so dass also vom Ende der Injektion bis zum Aufstehen ca. 60 - 90 Minuten vergingen, konnten wir bei unseren Versuchen nicht beobachten. Es wurden uns von den Patienten auch keine diesbezüglichen Beschwerden wie Übelkeit, Schwitzen, Schwindel etc. angegeben. Die Pulsfrequenz zeigt eine variable

Tendenz zur Erhöhung.

Als Ursache der Blutdrucksenkung ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse in erster Linie eine je nach Lage des Falles mehr oder weniger ausgeprägte Abnahme des peripheren Widerstandes anzusprechen. Bei unseren 14 Fällen war dies 11mal zu beobachten. 3 Patienten zeigten eher einen Anstieg der peripheren arteriellen Gesamtwiderstandes, ohne dass man hierfür aufgrund des kreislaufanalytischen Bildes einen anderen Grund angeben könnte als dass es nach der Injektion hierbei zu einer auf den Mitteldruck bezogenen stärkeren Abnahme des Minutenvolumens kam. Bei 2 weiteren Patienten, bei denen zwar der periphere Widerstand abnahm, sank das Minutenvolumen ebenfalls ab, aber in weit geringerem Masse als der Mitteldruck, so dass schliesslich insgesamt eine Gefässerweiterung resultierte. Bei 9 der 14 Patienten zeigte sich hingegen zugleich mit der Drucksenkung und der Abnahme des peripheren Widerstandes eine Zunahme des Minutenvolumens. Es dürfte dies aufgrund der Häufigkeitsverteilung die charakteristische Wirkung des WV 781 bei Hypertonikern sein.

F) BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Das aus der Reihe der Beta-Haloalkylamine stammende WV 781 zeigte bei unserer Versuchsreihe die von diesen Stoffen bekannte Wirkung auf den Blutdruck des Hypertonikers: Es kommt bei langsamer i. v. Verabreichung zu einer langsam zunehmenden Blutdrucksenkung. Unterschiedlich zum Dibenamin bzw. Dibenzylin scheint die blutdrucksenkende Wirkung der neuen Substanz nicht so lange anzuhalten, denn bei den meisten Patienten klingt die Wirkung nach 45 - 60 Minuten langsam wieder ab. Die Adrenolyse des WV 781 wurde von uns nicht weiter untersucht. Nur bei 1 Patienten haben wir vor und nach der i. v. Injektion einen cold-pressure-Test (Eintauchen der linken Hand 3 Minuten lang in auf 8° C abgekühltes Wasser) vorgenommen, ohne dass wir dabei eine eindeutige Abschwächung des Kälteeffektes auf Blutdruck, Minutenvolumen oder peripheren Widerstand feststellen konnten.

Ebenso wie BERNISMEIER (1) beim Dibenamin konnten wir beim WV 781 im Prinzip eine Abnahme des peripheren arteriellen Gesamtwiderstandes, also eine Zunahme der peripheren Durchblutung, als Ursache der Blutdrucksenkung eindeutig in 11 von 14 Fällen beobachten, wobei es 9mal zu einer Steigerung des Minutenvolumens kam. Nach GOODMAN und GILMAN (6) bleibt unter der Db- und Dbz-Wirkung im Tierversuch allerdings -z. B. an der narkotisierten Katze- der Blutausswurf des Herzens unverändert. Es handelt sich dabei jedoch um Versuche am Kreislauf unter Narkosewirkung einerseits und um chemisch

letztlich doch verschiedene Substanzen, die auch in der detaillierten Kreislaufwirkung Unterschiede aufweisen könnten.

Ein Wirkungsunterschied hinsichtlich essentieller Hypertonie und sogenannten malignem Hypertonus konnte -an unserem allerdings für diese Beurteilung doch recht knappen Patientenmaterial- nicht gefunden werden. Von 3 Patienten mit maligner Hypertonie zeigten 2 Patienten eine Abnahme des peripheren Widerstandes und eine Zunahme des Minutenvolumens, bei 1 Patienten nahm vorübergehend das Minutenvolumen im Verhältnis zum Mitteldruck stärker ab, so dass gleichzeitig eine Erhöhung des arteriellen Gesamtwiderstandes resultierte.

Über die klinische Wertigkeit des WV 781 zur Hypertoniebehandlung kann durch die vorstehenden Ausführungen naturgemäss kein Urteil abgegeben werden. Dazu ist die Zahl der untersuchten Fälle zu klein. Auch kann aus dem akuten pharmakologischen Testversuch nicht auf Erfolg oder Misserfolg einer Langzeitbehandlung geschlossen werden.

G) ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Wirkung eines neuen Beta-Haloathylamins (WV 781 der Firma Diwag) auf die arterielle Kreislaufdynamik des Hypertonikers untersucht. Dazu wurden 14 Patienten ausgewählt, 3 davon hatten eine maligne Hypertension, die restlichen 11 Patienten einen sogenannten essentiellen Hypertonus. Im akuten pharmakologischen Testversuch (im Mittel 3 mg Wirksubstanz auf 1 kg Körpergewicht langsam i. v.) zeigte sich im Prinzip in der Mehrzahl der Fälle eine Abnahme des peripheren Widerstandes als Ursache der Blutdrucksenkung.

Damit lässt das erprobte Beta-Haloathylamin im wesentlichen eine ähnliche Wirkungsweise erkennen wie die bisher bekanntgewordenen Stoffe dieser Reihe, nämlich das Dibenamin und das Dibenzylin. Eine klinische Beurteilung der Substanz wäre aber erst an Hand einer grösseren Zahl von Fällen und einer Langzeittherapie möglich.

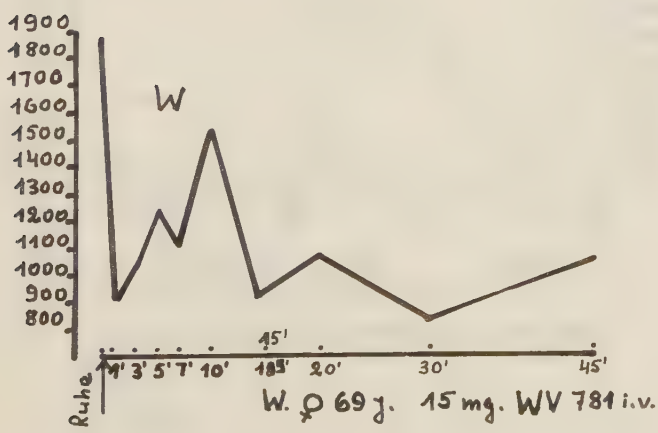
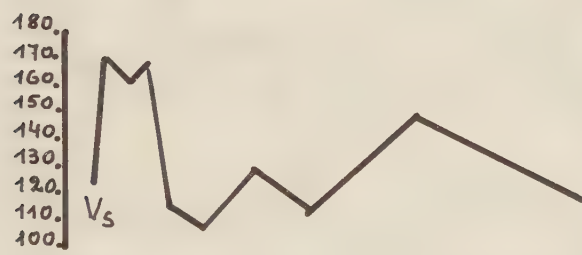
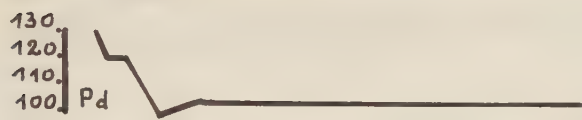
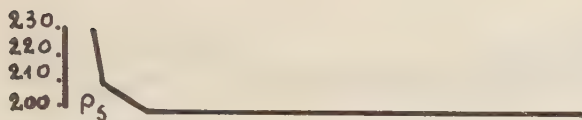
Herrn Dr. W. SCHIMMLER danke ich für die Überlassung
des Themas und für die hilfreiche Unterstützung.

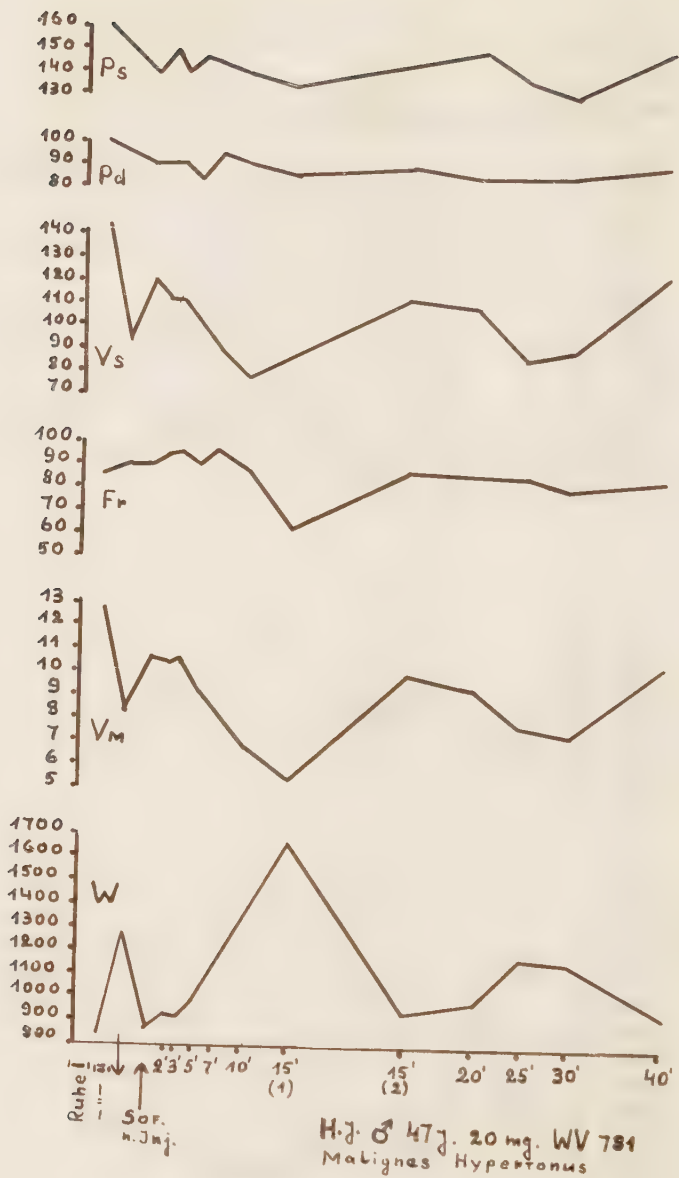
Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. A. SCHIMMERT.

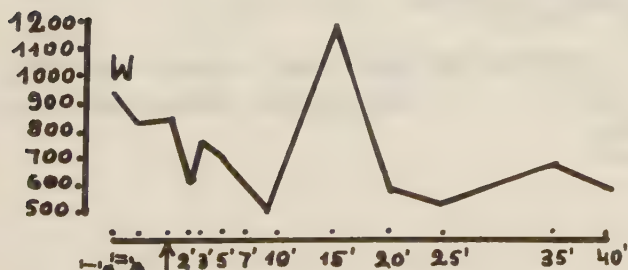
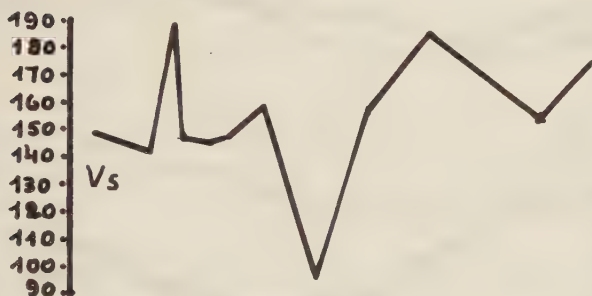
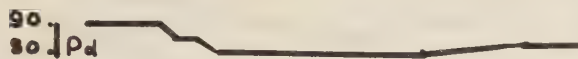
LITERATUR

1. Bernsmeier, A.:
Habil.Schr. Düsseldorf 1952
2. Brecht, K. und H.Boucke:
Pflügers Arch. 256, 43 (1952)
3. Broemser, Ph. und O.F.Ranke:
Z. Kreislaufforschg. 25, 11 (1933)
4. Dale, H.H.: J.Physiol. (London) 34, 163 (1906)
5. Fourneau, E. et Da.Bovet:
Arch.intern.Pharmacodyn. 46, 178 (1933)
6. Goodman, L.S. and A.Gilman:
The pharmacological basis of therapeutica. New York:
Macmillan a. Co 1955
7. Haimovici, H.:
zitiert nach Haimovici, Moser und Krakauer
8. Haimovici, H. and H.E.Medimets:
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 67, 163 (1948)
9. Haimovici, H., M.Moser and H.Krakauer:
Proc.Soc.exper.Biol. (N.Y.) 77, 477 (1951)
10. Hecht, H.H. and R.B.Anderson:
Am.J.med. 3, 3 (1947)
11. Kapal, E., F.Martini und E.Wetterer:
Z.Biol. 104, 75 (1951)
12. Mc Lean, R.A., A.J.Fendrick, E.Macko and E.J.Fellows:
J.Pharmacol.exper.Ther. 101, 26 (1951)
13. Maddock, W.Q., U.M.Rankin and W.B.Youman:
Proc.Soc.exper.Med. (N.Y.) 151, 1948
14. Nickerson, M.:J.Pharmacol.exper.Ther. 95, 27 (1949)
15. Nickerson, M. and L.S.Goodman:
Proc.Am.Fed.Clin.Res. 2, 109 (1945)
16. Nickerson, M. and L.S.Goodman:
J.Pharmacol.expero.Ther. 89, 167 (1947)

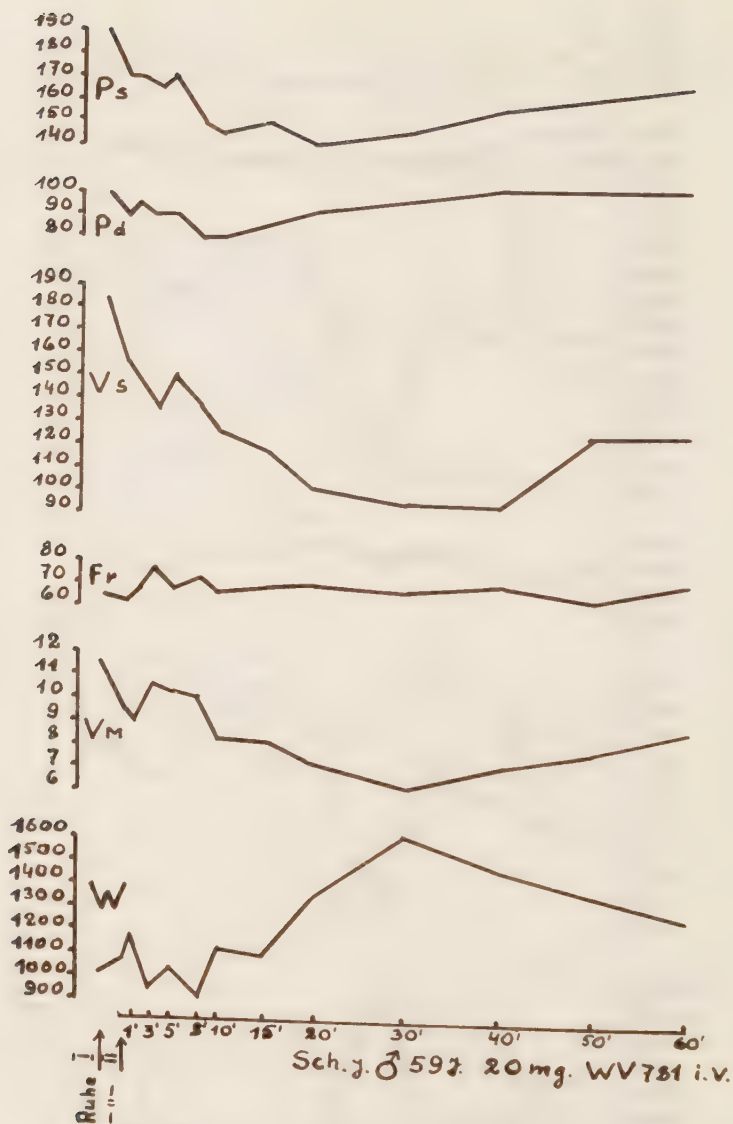
17. Nickerson, M. and G.M. Mumaguchi:
J.Pharmacol.exper.Ther. 93, 40 (1948)
18. Nickerson, M. and G.M. Mumaguchi:
J.Pharmacol.exper.Ther. 101, 379 (1951)
19. Sollmann, T. and E.D. Brown:
J. Amer. med. Ass. 45, 229 (1905)
20. Vleeschhouwer, G.R., De:
Proc.soc.exper.Biol. (N.Y.) 66, 151 (1947)
21. Wezler, K. und A.Böger:
Erg. Physiol. 41, 292 (1939)
22. Youman, W.B. and U.M. Rankin:
Proc.soc.exper.Biol. (N.Y.) 66, 241 (1947)

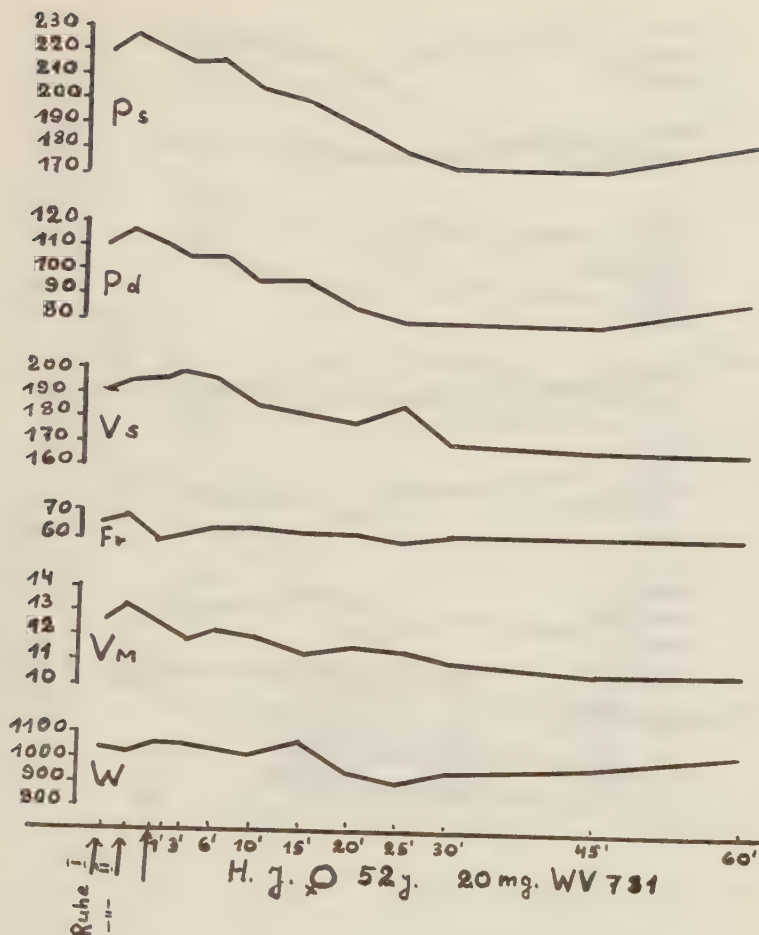






Ruhe $\uparrow$ 1' 2' 3' 5' 7' 10' 15' 20' 25' 35' 40'
 Sof. N.j. 53j. ♂ 20mg. WV 781
 n. Jnj.

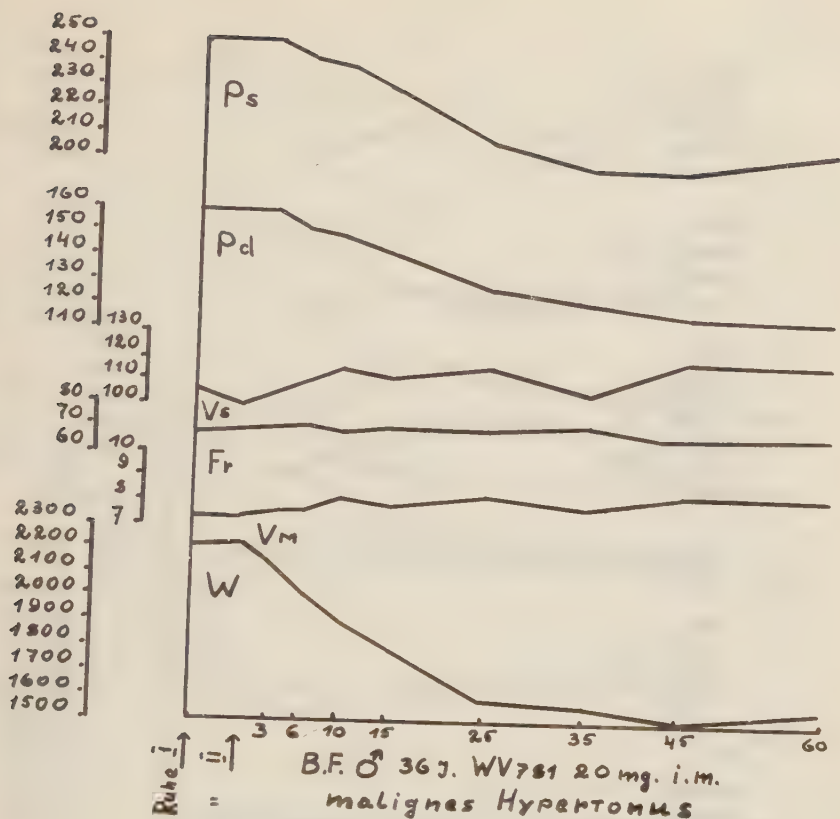


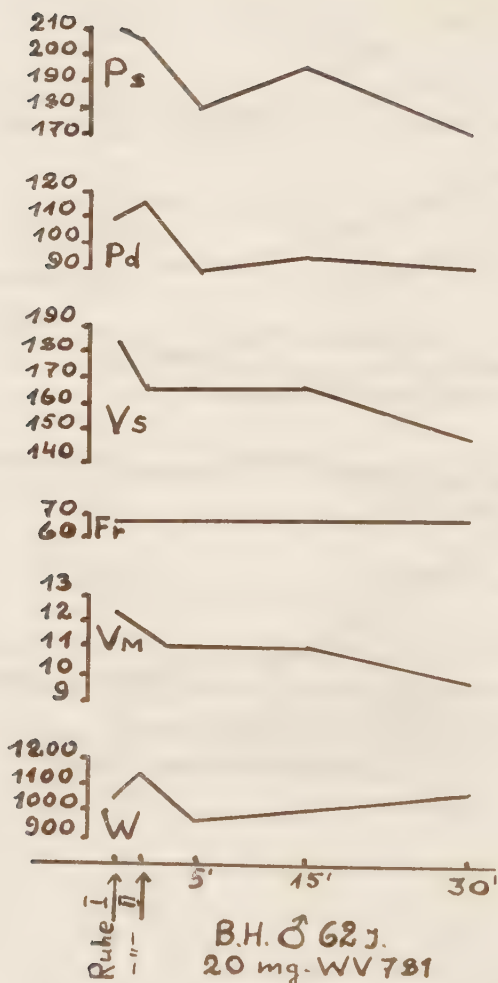


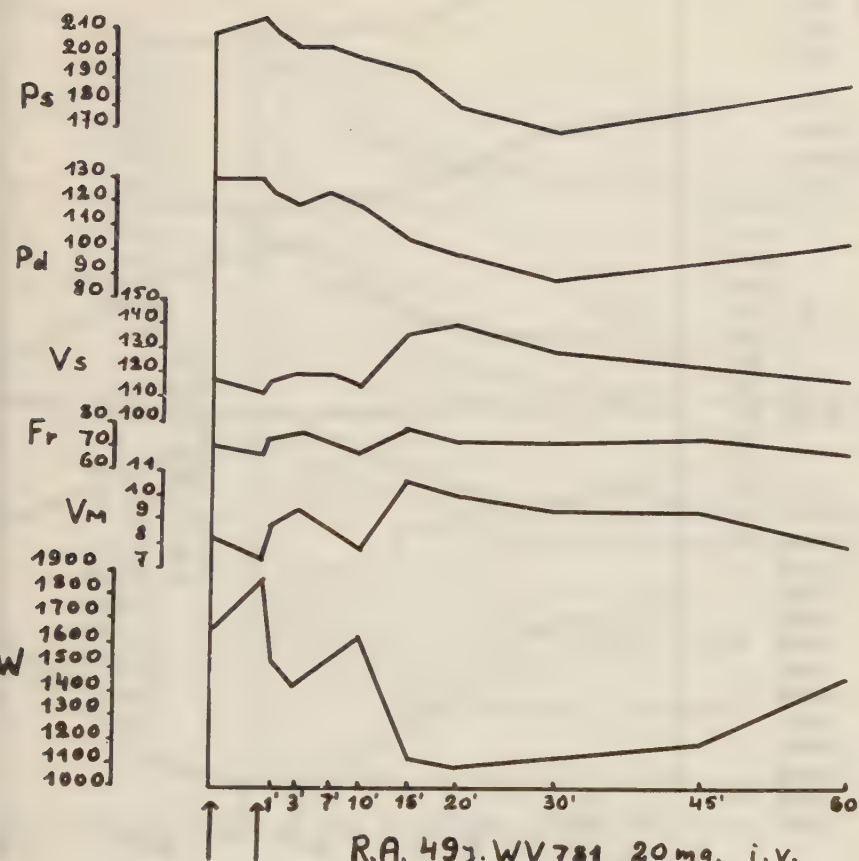


↑
↓
Ruhe
N

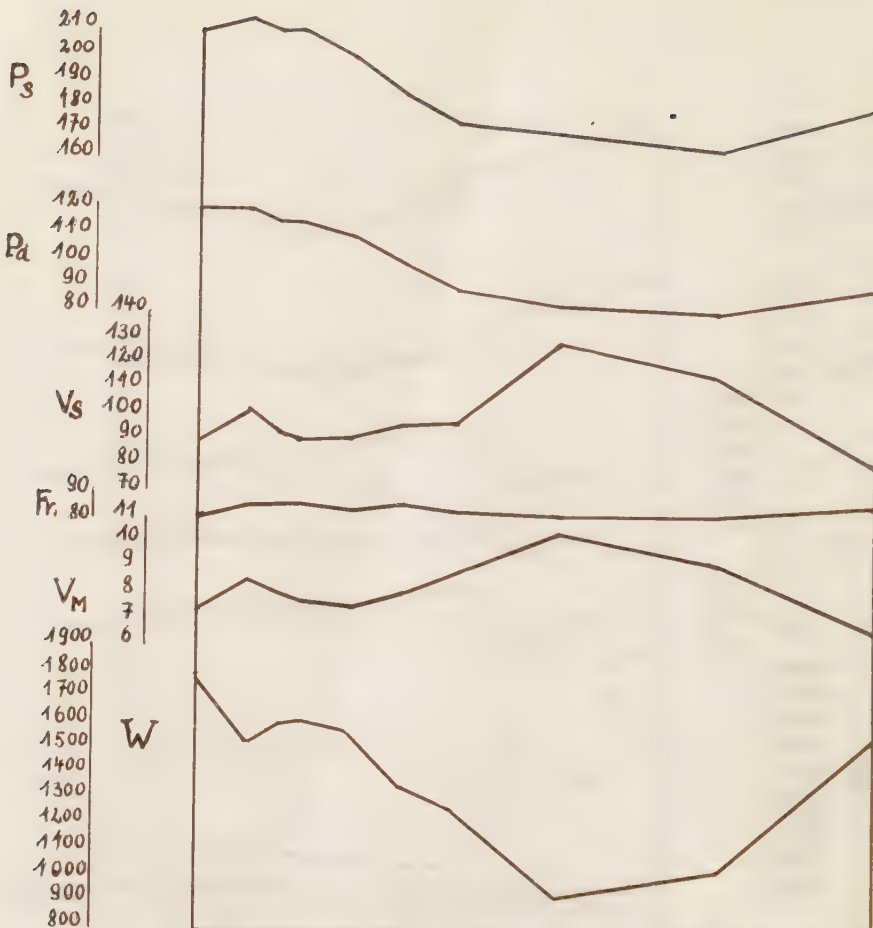
B.W. ♂ 60g.
20 mg. WV 781



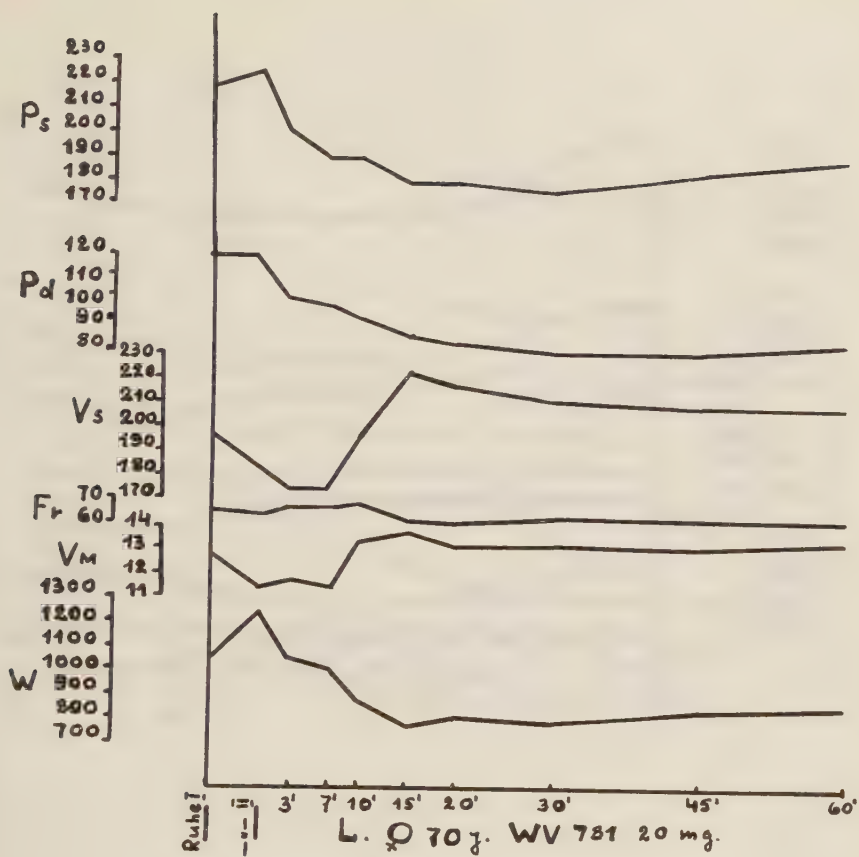


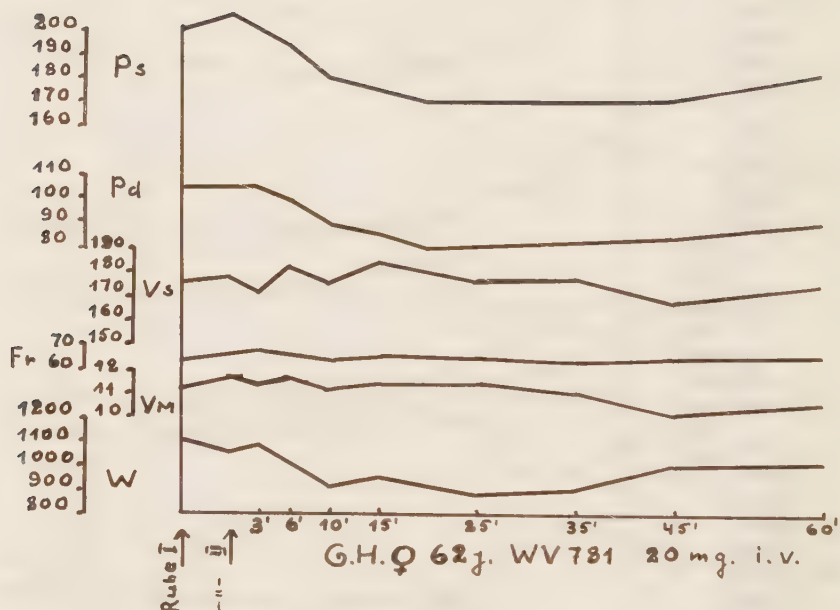


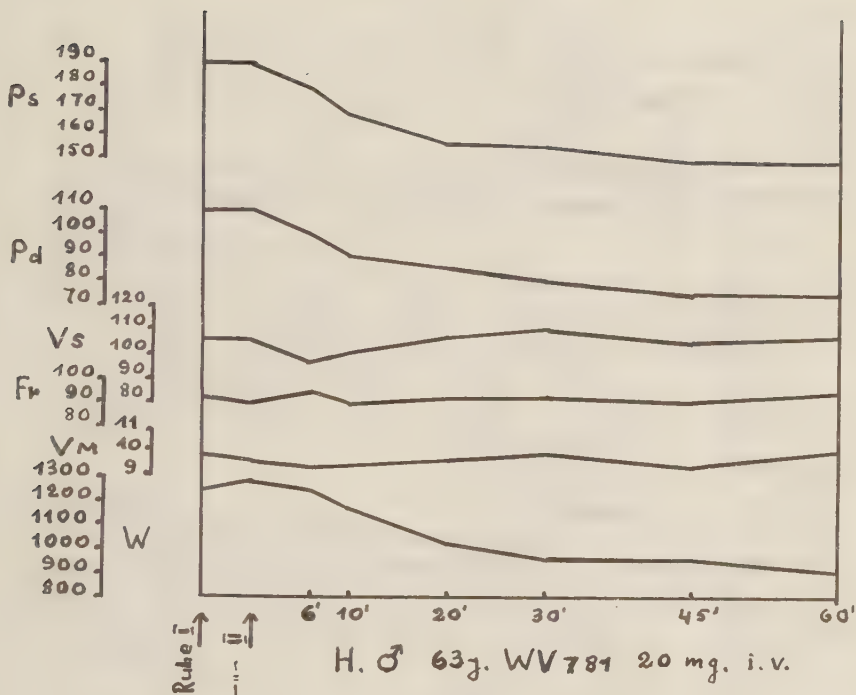
R.A. 49j.WV781 20mg. i.v.
malignes Hypertonus



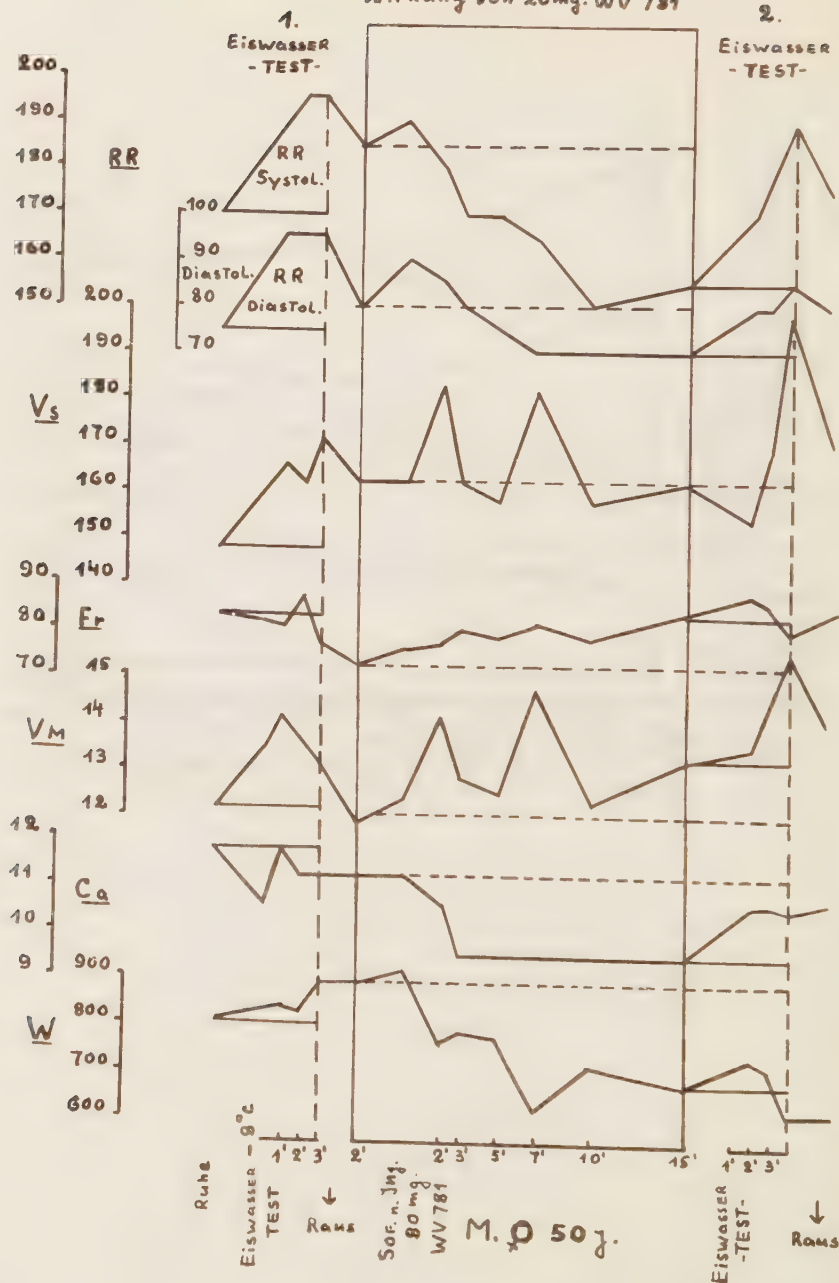
Sch. P 62 j. WV 781 20 mg I.V.







Wirkung von 20mg. WV 781



LEBENS LAUF

Ich, Norbert Untschi, wurde geboren am 17. September 1921 in Kumik im Kaukasus als Sohn des Arztes Georg-Ismaïl Untschi und dessen Ehefrau Saida, geb. Alexis.

In Baku besuchte ich 12 Jahre die unter dem Namen Gymnasium zusammengefasste Volks- und Höhere Schule und legte 1940 die Reifeprüfung ab.

Im Krieg diente ich bei der Deutschen Wehrmacht.

1947 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München auf. Dort legte ich am 20. Dezember 1954 das Staatsexamen ab.

Anschliessend war ich tätig: 2 Jahre in Chirurgie

1 Jahr Lungenfach

4 Jahre innere Medizin.

Seit 1. Februar 1963 arbeite ich als Assistenzarzt an der Staatlich Bakteriologischen Untersuchungs-Anstalt in München. Seit 1953 bin ich verheiratet. Aus der Ehe stammt ein Kind. Die deutsche Staatsangehörigkeit besitze ich seit 1959.

